VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kengrexal 50 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur cangrelor tetranatríum sem samsvarar 50 mg af cangrelor. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af þykkni 10 mg af cangrelor. Eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn 200 míkrógrömm af cangrelor.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hvert hettuglas inniheldur 52,2 mg sorbitól.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn.
Hvítur til beinhvítur, frostþurrkaður stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kengrexal, gefið samtímis acetýlsalicýlsýru, er ætlað til að draga úr segatilvikum í hjarta- og æðakerfi hjá fullorðnum kransæðasjúklingum sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu, þegar sjúklingurinn hefur ekki fengið P2Y12-hemil til inntöku á undan kransæðaaðgerðinni og þar sem inntaka um munn á P2Y12-hemli er ekki talin möguleg eða æskileg meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu annaðhvort af bráðameðferð fyrir kransæðasjúklinga eða inngripsaðgerðum á kransæðum á að sjá um að gefa Kengrexal og lyfið er ætlað til sérhæfðrar notkunar á bráðadeild eða sjúkrahúsi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Kengrexal fyrir sjúklinga sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er 30 míkrógrömm/kg sem hleðsluskammtur í bláæð og síðan 4 míkrógrömm/kg/mín með innrennsli í bláæð strax í kjölfarið. Gefa skal hleðsluskammtinn og hefja innrennslið áður en aðgerðin hefst og halda því áfram í að minnsta kosti tvær klukkustundir eða allan aðgerðartímann, hvort sem varir lengur. Samkvæmt mati læknis má halda innrennslinu áfram samfellt í fjórar klukkustundir alls, sjá kafla 5.1.

Skipta ber yfir í P2Y12-meðferð með inntöku um munn hjá sjúklingum sem þurfa langvinna meðferð. Til að skipta ber að gefa hleðsluskammt af P2Y12-meðferð til inntöku (klópídógrel, tíkagrelor eða prasugrel) strax eftir að cangrelor-innrennsli er hætt. Einnig má gefa hleðsluskammt af tíkagrelori eða prasugreli, en ekki klópídógreli, allt að 30 mínútum áður en innrennslinu lýkur, sjá kafla 4.5.

Notkun með öðrum segavarnarlyfjum
Sjúklingar sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu eiga að fá aðra venjulega meðferð sem slíkri aðgerð fylgir (sjá kafla 5.1).

Aldraðir
Ekki þarf að aðlaga skammtinn fyrir aldraða sjúklinga (≥75 ára).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með vægt, miðlungi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammtinn (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun cangrelor hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Kengrexal er ætlað til notkunar í bláæð, en þó aðeins eftir að það hefur verið blandað og þynnt.

Gefa ber Kengrexal um innrennslisslöngu. Gefa skal allan hleðsluskammtinn hratt í bláæð (á <1 mínútu) úr poka með þynntu lyfi og nota til þess handþrýsting eða dælu. Gætið þess að allur hleðsluskammturinn hafi verið gefinn áður en kransæðaaðgerð með þræðingu hefst. Hefjið innrennslið strax eftir gjöf hleðsluskammtsins.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Virk blæðing eða aukin blæðingarhætta vegna lélegrar blóðstorknunar og/eða óafturkræfra storkusjúkdóma eða vegna meiri háttar skurðaðgerðar/áverka nýverið eða vanmeðhöndlaðs háþrýstings á alvarlegu stigi.
- Hvers kyns saga um heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast.
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Meðferð með Kengrexal getur aukið hættu á blæðingu.

Miðlungsalvarleg og væg blæðingartilvik voru algengari hjá sjúklingum sem fengu cangrelor en hjá sjúklingum sem fengu klópídógrel í lykilrannsóknum á sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu, samkvæmt GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) blæðingarskala til að bera saman aðferðir til að opna stíflaðar æðar, sjá kafla 4.8.

Þó að flestar blæðingar sem tengjast notkun cangrelors komi fram þar sem stungið er í slagæð getur blæðing komið fram hvar sem er. Allt óútskýrt fall á blóðþrýstingi eða blóðkornaskilum krefst þess að skoðað sé vandlega hvort um blæðingartilvik sé að ræða og hvort hætta skuli að gefa cangrelor. Gæta skal varúðar við notkun cangrelors hjá sjúklingum með sjúkdóma sem tengjast aukinni blæðingarhættu. Gæta skal varúðar við notkun cangrelors hjá sjúklingum sem taka lyf sem geta aukið blæðingarhættu.

Helmingunartími cangrelors er þrjár til sex mínútur. Blóðflagnastarfsemi færist í eðlilegt horf innan 60 mínútna eftir að innrennsli er hætt.

Blæðing innan höfuðkúpu

Meðferð með Kengrexal getur aukið hættu á blæðingu innan höfuðkúpu. Í lykilrannsóknum á sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu höfðu fleiri blæðingar innan höfuðkúpu komið fram eftir 30 daga við notkun cangrelors (0,07%) en klópídógrels (0,02%) og þar af voru 4 blæðingar við notkun cangrelors og 1 blæðing við notkun klópídógrels banvænar. Ekki má nota cangrelor handa sjúklingum með hvers kyns sögu um heilablóðfall/skammvinnt blóðþurrðarkast (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Hjartaþrenging

Meðferð með Kengrexal getur aukið hættu á hjartaþrengingu. Í lykilrannsóknum á sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu höfðu fleiri hjartaþrengingar komið fram eftir 30 daga við notkun cangrelors (0,12%) en klópídógrels (0,02%), (sjá kafla 4.8).

Áhrif á nýrnastarfsemi

Í lykilrannsóknum á sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu var greint frá tilvikum um bráða nýrnabilun (0,1%), nýrnabilun (0,1%) og hækkað kreatínín í sermi (0,2%) eftir gjöf cangrelors í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-30 ml/mín) var greint frá hærri tíðni af versnandi nýrnastarfsemi (3,2%) hjá cangrelor-hópnum samanborið við klópídógrel-hópinn (1,4%). Að auki var tilkynnt um hærri tíðni af miðlungsalvarlegri blæðingu skv. GUSTO-skala hjá cangrelor-hópnum (6,7%) samanborið við klópídógrel (1,4%). Gæta skal varúðar við notkun cangrelors hjá slíkum sjúklingum.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram eftir meðferð með Kengrexal. Hærri tíðni alvarlegra ofnæmistilvika var skráð við notkun cangrelors (0,05%) en samanburðarlyfs (0,007%). Þar á meðal voru tilvik um bráðaofnæmi/ofnæmislost og ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.8).

Hætta á mæði

Meðferð með Kengrexal getur aukið hættu á mæði. Í lykilrannsóknum á sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu var mæði (þ.m.t. áreynslumæði) algengari hjá sjúklingum sem fengu cangrelor (1,3%) en klópídógrel (0,4%). Flest tilvik um mæði voru væg eða miðlungsalvarleg og miðgildi tímabilsins sem mæðin varði var tvær klukkustundir hjá sjúklingum sem fengu cangrelor (sjá kafla 4.8).

Frúktósaóþol

Þetta lyf inniheldur 52,2 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

P2Y12-lyf til inntöku (klópídógrel, prasugrel, tíkagrelor)

Þegar klópídógrel er gefið meðan á innrennsli cangrelors stendur nást ekki þau hömlunaráhrif klópídógrels á blóðflögur sem vænst er. Ef 600 mg af klópídógreli eru gefin strax eftir að innrennsli cangrelors er hætt nást þau lyfhrif sem vænst er að fullu. Ekki varð vart við neina klínískt marktæka truflun á hamlandi áhrifum P2Y12 í III. stigs rannsóknum þegar 600 mg af klópídógreli voru gefin strax eftir að innrennsli cangrelors var hætt.

Gerð hefur verið rannsókn á lyfhrifamilliverkunum cangrelors og prasugrels, sem sýndi fram á að gefa megi cangrelor og prasugrel samtímis. Hjá sjúklingum má skipta úr cangrelor yfir í prasugrel, þegar prasugrel er gefið strax eftir að innrennsli cangrelors er hætt eða allt að einni klukkustund fyrir þann tíma, helst 30 mínútum áður en innrennsli cangrelors er hætt til að koma í veg fyrir að blóðflögur endurheimti viðbragðshæfni sína.

Einnig hefur verið gerð rannsókn á lyfhrifamilliverkunum cangrelors og tíkagrelors. Ekki varð vart við neina milliverkun á cangrelor. Hjá sjúklingum má skipta úr cangrelor yfir í tíkagrelor án þess að truflun verði á blóðflöguhemjandi áhrifum.

Lyfhrif

Cangrelor hefur hamlandi áhrif á virkjun og samloðun blóðflagna eins og sést hefur í samloðunarmælingum (þ.e. ljósflæði og ljósviðnámi), nærrannsóknum (point-of care), eins og Verify*Now* P2Y12 prófi, VASP-P mælingu og greiningu með frumuflæðisjá (flow cytometry).

Eftir að gefinn hafði verið 30 míkrógramma/kg hleðsluskammtur og síðan 4 míkrógramma/kg/mín innrennsli í kjölfarið (skammturinn sem er gefinn í kransæðaaðgerð með þræðingu) varð vart við blóðflagnahömlun innan tveggja mínútna. Lyfjahvarfa-/lyfhrifaáhrif cangrelors haldast óskert allan tímann sem innrennslið varir.

Óháð skammti lækka mæligildi cangrelors í blóði hratt eftir að innrennsli er hætt og blóðflagnastarfsemi færist aftur í eðlilegt horf innan einnar klukkustundar.

Acetýlsalicýlsýra, heparín, nítróglýserín

Ekki varð vart við neinar lyfjahvarfa- eða lyfhrifamilliverkanir við cangrelor í rannsókn á milliverkunum við acetýlsalicýlsýru, heparín eða nítróglýserín.

Bívalirúdín, létt heparín (heparín með lágum sameindaþunga), fondaparinux, og GP IIb/IIIa-hemlar

Í klínískum rannsóknum hefur cangrelor verið gefið samtímis bívalirúdíni, léttu heparíni, fondaparinuxi og GP IIb/IIIa-hemlum (abciximab, eptifibatíð, tírófíban) án nokkurra sýnilegra áhrifa á lyfjahvörf eða lyfhrif cangrelors.

Cýtókróm P450 (CYP)

Umbrot cangrelors eru ekki háð cýtókrómum P450 (CYP) og í meðferðarþéttni hefur cangrelor eða helstu umbrotsefni þess ekki hamlandi áhrif á CYP-ísóensím.

Brjóstakrabbameinsónæmisprótein (BCRP)

In vitro hefur orðið vart við hömlun á BCRP af völdum umbrotsefnisins ARC-69712XX þegar þéttni er á því bili sem skiptir máli í klínísku tilliti. Hugsanlegar afleiðingar af þessu *in vivo* hafa ekki verið rannsakaðar, en ráðlagt er að gæta varúðar þegar nota á cangrelor samtímis BCRP-hvarfefni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kengrexal á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Kengrexal er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Kengrexal skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Ekki varð vart við nein áhrif á frjósemisbreytur hjá kvendýrum í dýrarannsóknum á Kengrexal. Vart varð við afturkræf áhrif á frjósemi hjá karlkyns rottum sem fengu meðferð með Kengrexal (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kengrexal hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Meðal algengustu aukaverkana við notkun cangrelors eru væg og miðlungsalvarleg blæðing og mæði. Meðal alvarlegra aukaverkana sem cangrelor hefur haft í för með sér hjá kransæðasjúklingum eru alvarleg/lífshættuleg blæðing og ofnæmi.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem hafa greinst á grundvelli samanlagðra upplýsinga úr öllum CHAMPION-rannsóknum. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: Mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000).

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar cangrelor í samanlögðum CHAMPION-rannsóknum innan 48 klukkustunda

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				Sýking í margúl
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)				Blæðing úr húðæxli
Blóð og eitlar			Blóðleysi, blóðflagnafæð	
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmis-viðbragð (ofnæmislost), ofnæmi	
Taugakerfi			Blæðing innan höfuðkúpu [d] *	
Augu			Augnblæðing	
Eyru og völundarhús				Eyrnablæðing
Hjarta		Hjartaþrenging (blæðing í gollurshúsi)		
Æðar	Margúll <5 cm, blæðing	Blóðaflfræðilegt ástand óstöðugt	Blæðing úr sári, sýndaræðagúlpur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði (áreynslumæði)	Blóðnasir, blóðhósti	Lungnablæðing	
Meltingarfæri		Blæðing aftan skinu,* margúll í skinu, blæðing í meltingarvegi [a]		
Húð og undirhúð	Flekkblæðing (depilblæðingar, purpuri)	Útbrot, kláði, ofsakláði [f]	Ofnæmisbjúgur	
Nýru og þvagfæri		Blæðing í þvagrás [e], bráð nýrnabilun (nýrnabilun)		
Æxlunarfæri og brjóst			Blæðing í grindarholi	Asatíðir, blæðing úr getnaðarlim
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útferð á stungustað	Margúll á stungustað [b]		
Rannsókna-niðurstöður	Lækkuð blóðkornaskil, lækkaður blóðrauði**	Hækkað kreatínín í blóði	Fækkun á blóðflögum, fækkun á rauðum blóðkornum, hækkun á INR-gildi [c]	
Áverkar og eitranir	Margúll ≥5 cm		Mar	Margúll umhverfis augu, margúll undir húð

Mörg tengd hugtök yfir aukaverkanir hafa verið flokkuð saman í töflunni og meðal þeirra eru læknisfræðileg heiti eins og lýst er hér að neðan:

a. Blæðing í efri hluta meltingarvegs, munnblæðing, tannholdsblæðing, vélindablæðing, blæðing úr skeifugarnarsári, blóðuppköst, blæðing í neðri hluta meltingarvegs, endaþarmsblæðing, gyllinæðarblæðing, blóðhægðir.
b. Blæðing á íkomustað, blæðing eða margúll á holleggsstað, blæðing eða margúll á innrennslisstað.
c. Óeðlilegur storkutími, lengdur prótrombíntími.
d. Heilablæðing, heilablóðfall.
e. Blóð í þvagi, blóðugt þvag, þvagrásarblæðing.
f. Hörundsroði, útbrot með hörundsroða, útbrot með kláða.

* Þar með talin tilvik sem leiddu til bana.

** Blóðgjöf var sjaldgæf 101/12.565 (0,8%).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mælingar voru gerðar skv. GUSTO-blæðingarskalanum í klínísku CHAMPION-rannsóknunum (PHOENIX, PLATFORM og PCI). Greining á blæðingartilvikum sem tengjast ekki kransæðahjáveituaðgerðum (CABG) kemur fram í töflu 2.

Við notkun í sambandi við kransæðaaðgerð með þræðingu hafði cangrelor í för með sér hærri tíðni af vægum blæðingartilvikum skv. GUSTO-skala samanborið við klópídógrel. Frekari greining á vægum blæðingartilvikum skv. GUSTO-skala leiddi í ljós að hátt hlutfall þeirra var flekkblæðing, vætlun og <5 cm margúll. Tíðni blóðgjafa og alvarlegra/lífshættulegra blæðingartilvika skv. GUSTO-skala var svipuð. Hjá samanlögðu öryggisþýðinu úr CHAMPION-rannsóknunum var nýgengi banvænnar blæðingar innan 30 daga frá skammtagjöf lágt og svipað hjá sjúklingum sem fengu cangrelor samanborið við klópídógrel (8 [0,1%] samanborið við 9 [0,1%]).

Enginn lýðfræðiþáttur við upphaf rannsóknar breytti hlutfallslegri hættu á blæðingu við notkun cangrelor.

Tafla 2: Blæðing sem tengist ekki kransæðahjáveituaðgerð (CABG)

Blæðing skv. GUSTO-skala, n (%)		
Samanlagt úr CHAMPION	**Cangrelor (N=12.565)**	**Klópídógrel (N=12.542)**
Hvers kyns blæðing skv. GUSTO-skala	2.196 (17,5)	1.696 (13,5)
Alvarleg/lífshættuleg	28 (0,2)	23 (0,2)
Miðlungsalvarleg	76 (0,6)	56 (0,4)
Væg [a]	2.109 (16,8)	1.627 (13,0)
Væg án flekkblæðingar, vætlunar og margúls <5 cm	707 (5,6)	515 (4,1)
Sjúklingar sem fá hvers kyns blóðgjöf	90 (0,7)	70 (0,6)
CHAMPION PHOENIX	**Cangrelor (N=5.529)**	**Klópídógrel (N=5.527)**
Hvers kyns blæðing skv. GUSTO-skala	178 (3,2)	107 (1,9)
Alvarleg/lífshættuleg	9 (0,2)	6 (0,1)
Miðlungsalvarleg	22 (0,4)	13 (0,2)
Væg [b]	150 (2,7)	88 (1,6)
Væg án flekkblæðingar, vætlunar og margúls <5 cm	98 (1,8)	51 (0,9)
Sjúklingar sem fá hvers kyns blóðgjöf	25 (0,5)	16 (0,3)

Kransæðahjáveituaðgerð: CABG (Coronary Artery Bypass Graft Surgery); GUSTO: Alþjóðleg notkun á aðferðum til að opna kransæðar (Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries).

[a] Í greiningu á samanlögðum CHAMPION-rannsóknunum var væg GUSTO-blæðing skilgreind sem önnur blæðing sem kallar hvorki á blóðgjöf né veldur blóðaflfræðilegri truflun.

[b] Í CHAMPION PHOENIX rannsókninni var væg GUSTO-blæðing skilgreind sem önnur blæðing sem krefst inngrips en kallar hvorki á blóðgjöf né veldur blóðaflfræðilegri truflun.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum fengu heilbrigðir sjálfboðaliðar allt að tvöfaldan áformaðan dagskammt. Í klínískum rannsóknum var hámarksofskömmtun fyrir slysni tífaldur hleðsluskammturinn eða 3,5 faldur innrennslisskammturinn sem er venjulega gefinn og blæðing var sú aukaverkun sem oftast varð vart við.

Líklegustu lyfjafræðileg áhrif ofskömmtunar eru blæðing. Ef vart verður við blæðingu ber að grípa til viðeigandi stuðningsráðstafana, sem gætu m.a. verið að hætta að nota lyfið svo blóðflagnastarfsemi geti færst í eðlilegt horf.

Ekki er til neitt mótlyf við Kengrexal, en helmingunartími lyfjahvarfa Kengrexal er hins vegar aðeins þrjár til sex mínútur. Blóðflagnastarfsemi færist í eðlilegt horf innan 60 mínútna eftir að innrennslinu er hætt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf, sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC-flokkur: B01AC25.

Verkunarháttur

Kengrexal inniheldur cangrelor, sem er beinn P2Y12-blóðflöguviðtakablokki sem hindrar adenósíndífosfat (ADP) framkallaða blóðflöguvirkjun og samloðun *in vitro* og *ex vivo*. Cangrelor binst sértækt og afturkræft P2Y12-viðtakanum til að hindra frekari boðskipti og blóðflöguvirkjun.

Lyfhrif

Cangrelor hefur hamlandi áhrif á virkjun og samloðun blóðflagna eins og sést hefur í samloðunarmælingum (þ.e. ljósflæði og ljósviðnámi), nærrannsóknum (point-of care), eins og Verify*Now* P2Y12 prófi, VASP-P mælingu og greiningu með frumuflæðisjá. Hömlun P2Y12 hefst skjótt eftir gjöf cangrelors.

Eftir að gefinn er 30 míkrógramma/kg hleðsluskammtur og síðan 4 míkrógramma/kg/mín innrennsli í kjölfarið verður vart við blóðflagnahömlun innan tveggja mínútna. Lyfjahvörf/lyfhrif cangrelors haldast stöðug allan tímann sem innrennslið varir.

Óháð skammti lækka mæligildi lyfsins í blóði hratt eftir að innrennsli er hætt og blóðflagnastarfsemi kemst aftur í eðlilegt horf innan einnar klukkustundar.

Verkun og öryggi

Bestu klínísku gögnin um verkun cangrelors eru fengin úr CHAMPION PHOENIX, sem var slembiröðuð, tvíblind rannsókn þar sem cangrelor (n=5472) var borið saman við klópídógrel (n=5470) og bæði lyfin voru gefin samtímis acetýlsalicýlsýru og annarri viðurkenndri meðferð, þ.m.t. óþáttuðu heparíni (78%), bívalirúdíni (23%), léttu heparíni (14%) eða fondaparinux (2,7%). Innrennsli cangrelors varði að miðgildi í 129 mínútur. Notkun á GPIIb/IIIa-hemlum var eingöngu heimiluð í

björgunarskyni og þeir voru aðeins notaðir handa 2,9% sjúklinga. Þátttakendur voru sjúklingar með kransæðakölkun sem þurftu að gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu til að ráða bót á hjartaöng í jafnvægi (58%), bráðu kransæðaheilkenni án ST-hækkunar (NSTE-ACS) (26%) eða hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI) (16%).

Gögn frá samsöfnuðu þýði úr CHAMPION-rannsóknunum, sem nam yfir 25.000 sjúklingum sem gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu, styðja öryggi við klínískar aðstæður enn frekar.

Í CHAMPION PHOENIX rannsókninni lækkaði cangrelor marktækt (hlutfallsleg hættulækkun 22%, bein hættulækkun 1,2%) samsettan endapunkt dauðsfalla af öllum orsökum, hjartadreps, kransæðahjáveituaðgerðar vegna súrefnisskorts (IDR=ischaemia driven revascularisation) og segamyndunar í stoðneti samanborið við klópídógrel eftir 48 klst. (tafla 3).

Tafla 3: Æðastíflur eftir 48 klst. í CHAMPION PHOENIX rannsókninni (aðlagað þýði allra þátttakenda)

		Cangrelor samanborið við klópídógrel		
n (%)	**Cangrelor (N=5.470)**	**Klópídógrel (N=5.469)**	**Líkindahlutfall (95% öryggisbil)**	**p-gildi**
Meginendapunktur Dauðsfall/hjartadrep/kransæðahjáveituaðgerð vegna súrefnisskorts/segamyndun í stoðneti [a]	257 (4,7)	322 (5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,005
Helsti aukaendapunktur				
Segamyndun í stoðneti	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 (0,43, 0,90)	0,010
Dauðsföll	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 (0,52, 1,92)	>0,999
Hjartadrep	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 (0,67, 0,97)	0,022
Kransæðahjáveituaðgerð vegna súrefnisskorts	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 (0,45, 1,20)	0,217

[a] Meginendapunktur úr lógístískri aðhvarfsgreiningu (tvíundargreiningu) leiðréttur fyrir hleðsluskammti og ástandi sjúklings. p-gildi fyrir aukaendapunkta byggð á kí-kvaðratprófi (Chi-squared test).
Líkindahlutfall = odds ratio (OR); öryggisbil = confidence interval (CI); kransæðahjáveituaðgerð vegna súrefnisskorts = ischaemia-driven revascularisation (IDR), hjartadrep = myocardial infarction (MI); aðlagað þýði allra þátttakenda = modified intent-to-treat (mITT); segamyndun í stoðneti = stent thrombosis (ST).

Marktæk lækkun á dauðsföllum/hjartadrepi/kransæðahjáveituaðgerðartíðni vegna súrefnisskorts/segamyndunar í stoðneti sem sást hjá cangrelor-hópnum eftir 48 klst. hélst enn eftir 30 daga (tafla 4).

Tafla 4: Æðastíflur eftir 30 daga í CHAMPION PHOENIX rannsókninni (aðlagað þýði allra þátttakenda)

		Cangrelor samanborið við klópídógrel		
n (%)	**Cangrelor (N=5.462)**	**Klópídógrel (N=5.457)**	**Líkindahlutfall (95% öryggisbil)**	**p-gildi [a]**
Meginendapunktur Dauðsfall/hjartadrep/kransæðahjáveitu aðgerð vegna súrefnisskorts/segamyndun í stoðneti	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 (0,73, 0,99)	0,035
Helsti aukaendapunktur				
Segamyndun í stoðneti	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 (0,50, 0,92)	0,012
Dauðsföll	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 (0,76, 1,58)	0,643
Hjartadrep	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 (0,68, 0,98)	0,030
Kransæðahjáveituaðgerð vegna súrefnisskorts	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 (0,59, 1,21)	0,360

[a] p-gildi byggð á kí-kvaðratprófi.
Líkindahlutfall = odds ratio (OR); öryggisbil = confidence interval (CI); kransæðahjáveituaðgerð vegna súrefnisskorts = ischaemia-driven revascularisation (IDR), hjartadrep = myocardial infarction (MI); aðlagað þýði allra þátttakenda = modified intent-to-treat (mITT); segamyndun í stoðneti = stent thrombosis (ST)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Kengrexal hjá einum eða fleiri undirhópum barna í forvarnarskyni gegn óstaðbundnu segareki og segamyndun, til meðferðar við segamyndun hjá börnum sem gangast undir æðaaðgerðir til sjúkdómsgreiningar og/eða meðferðar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Í framskyggnri, opinni, einarma, fjölsetra, I. stigs rannsókn voru 2 skammtastærðir af cangrelor metnar sem námu 0,5 og 0,25 míkrógrömmum/kg/mín. hjá 15 nýburum ≤28 daga með meðfæddan hjartasjúkdóm sem krafðist líknandi aðgerðar sem fól í sér samveitu útæðablóðrásar og lungnaslagæðar (systemic-to-pulmonary artery shunt), samveitu hægri slegils og lungnaslagæðar (right ventricle-to-pulmonary artery shunt) eða stoðnet í slagrás (ductus arteriosus) (sjá kafla 4.2). Hömlun á samloðun blóðflagna var metin með LTA-aðferð (*light transmission aggregometry*) sem svörun við örvun með 20 og 5 µM ADP. Hlutfallsleg (%) hömlun á hámarkssamloðun eftir 45 mínútna innrennsli með cangrelor og fjöldi einstaklinga sem náðu >90% hömlun á hámarkssamloðun blóðflagna eru tekin saman í töflunni hér að neðan.

	Cangrelor 0,5 míkróg/kg/mín. N=8		Cangrelor 0,25 míkróg/kg/mín. N=7	
LTA-aðferð	með á ADP 20 µM	með ADP 5 µM	með ADP 20 µM	með ADP 5 µM
N	6	5	7	5
Hlutfallsleg (%) hömlun á hámarkssamloðun eftir 45 mínútna innrennsli, meðaltal (staðalfrávik) miðgildi (lágmark; hámark)	89,0 (11,42) 91,2 (69,0; 100,0)	93,7 (6,45) 92,9 (84,8; 100,0)	76,3 (16,89) 69,6 (53,2; 98,3)	88,2 (13,49) 96,0 (68,1; 100,0)
Einstaklingar sem náðu >90% hömlun á hámarkssamloðun blóðflagna, n (%)	3 (50)	4 (80)	2 (28,6)	3 (60)

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aðgengi cangrelors er algert og tafarlaust. Cangrelor dreifist hratt og nær hámarksþéttni (C_{max}) innan tveggja mínútna eftir gjöf hleðsluskammts í bláæð og síðan innrennslis í kjölfarið. Meðalþéttni cangrelors í jafnvægi meðan 4 míkrógrömm/kg/mín eru gefin með stöðugu innrennsli í bláæð er 488 ng/ml.

Dreifing

Dreifingarrúmmál cangrelors er 3,9l. Binding cangrelors við plasmaprótein nemur 97-98%.

Umbrot

Cangrelor verður hratt óvirkt í plasma með affosfórun til að móta helsta umbrotsefni sitt, núkleósíð. Umbrot cangrelors eru óháð líffærastarfsemi og trufla ekki verkun annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli lifrarensíma.

Brotthvarf

Helmingunartími Kengrexal er þrjár til sex mínútur, óháð skammti. Eftir að heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum voru gefin 2 míkrógrömm/kg/mín af [^{3}H]-cangrelor með innrennsli í bláæð endurheimtust 93% af heildargeislavirkninni. Af efninu sem endurheimtist fundust 58% í þvagi og þau 35% sem þá voru eftir fundust í saur, líklega eftir útskilnað í galli. Upphaflegur útskilnaður gekk hratt fyrir sig, þannig að u.þ.b. 50% af gefinni geislavirkni endurheimtust á fyrstu 24 klukkustundunum og 75% höfðu endurheimst eftir 48 klukkustundir. Meðalúthreinsun var um 43,2 l/kg.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf cangrelors hafa verið metin og hafa reynst vera línuleg bæði hjá sjúklingum og heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Sérstakir hópar
Lyfjahvörf cangrelors verða ekki fyrir áhrifum af kyni, aldri, eða ástandi nýrna eða lifrar. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammtinn fyrir þessa hópa.

Börn
Innrennsli cangrelor hefur verið metið hjá nýburum (á aldrinum frá fæðingu til 28 daga) í skammtastærðunum 0,25 og 0,5 míkrógrömm/kg/mín. Hámarksþéttnin var 19 ng/ml og 60 ng/ml, talið upp í sömu röð, og varð u.þ.b. 45 mínútum frá upphafi innrennslisins. Hjá nýburum umbrotnar cangrelor hratt í aðalumbrotsefnið AR-C69712XX. Mjög lítið eða ógreinanlegt magn af cangrelor fannst 5-10 mínútum eftir að innrennslinu lauk og tiltölulega mikið magn af aðalumbrotsefninu greindist.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, stökkbreytandi áhrifum og litningabrenglandi áhrifum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Helstu aukaverkanir cangrelors hjá rottum og hundum komu fram í efri hluta þvagrásar og fólu í sér sköddun á nýrnapíplum, nýrnaskjóðu og þvagpípu. Fylgni var milli líffærabreytinga og hækkunar á kreatíníni og þvagefni í plasma og hækkunar á albúmíni og blóðfrumum í þvagi. Sköddun á þvagrás gat gengið til baka eftir að lyfjagjöf var hætt í rannsókn á rottum.

Eiturverkanir á æxlun

Cangrelor olli skammtaháðri vaxtarhömlun hjá fóstrum sem einkenndist af hækkuðu nýgengi ófullkominnar beinmyndunar og óbeingerðra framristarbeina í afturlimum hjá rottum. Hjá kanínum hafði cangrelor í för með sér hækkað nýgengni fósturmissis og fósturdauða í móðurkviði og auk þess vaxtarhömlun hjá fóstrum við notkun hærri skammta, sem gæti hafa verið fylgikvilli eiturverkana á móður. Cangrelor olli hvorki vansköpunum í æxlunarrannsóknum hjá rottum né kanínum.

Skerðing á frjósemi

Áhrif á frjósemi, getu til að þunga kvendýr, sköpulag sæðisfrumna og hreyfanleika sæðisfrumna sáust í frjósemisrannsókn á karlkyns rottum þegar cangrelor var gefið í skömmtum sem samsvara 1,8 földum ráðlögðum skammti fyrir menn við kransæðaaðgerð með þræðingu. Þessara áhrifa varð ekki vart við lægri skammta og þau gengu til baka eftir að skammtagjöf var hætt. Í þessari rannsókn var greining á sæði framkvæmd eftir samfellda meðferð í 8 vikur.

Enginn skammtur hafði áhrif á frjósemi kvendýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól.
Sorbitól.
Natríumhýdroxíð (til sýrustillingar).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Blanda skal stofninn rétt fyrir þynningu og notkun. Má ekki geyma í kæli.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, að því undanskildu að blöndunar-/þynningaraðferð útiloki hættu á örverumengun, ber að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður þar til það er notað á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stofn í 10 ml hettuglösum úr gleri (gerð 1) sem er lokað með Flurotec-húðuðum bútýlgúmmítappa og bylgjuðu álinnsigli.

Kengrexal fæst í pakkningum sem innihalda 10 hettuglös hver.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um undirbúning lyfsins

Beita skal smitsæfðum aðferðum við undirbúning Kengrexal.

Blanda skal stofninn í hettuglasinu rétt fyrir þynningu og notkun. Blandið þau 50 mg sem eru í hverju hettuglasi með því að bæta út í þau 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Snúið glasinu varlega þar til allur stofninn er orðinn uppleystur. Forðist of kröftuga blöndun. Leyfið allri froðu að sjatna. Tryggið að innihald hettuglassins sé fyllilega uppleyst og að hinn blandaði stofn myndi tæra og litlausa til fölgula lausn.

Ekki má nota lyfið án þess að þynna það. Áður en lyfið er gefið verður að draga 5 ml af blandaðri lausn úr hverju hettuglasi og þynna hana enn frekar með 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfslausn eða (5%) glúkósa stungulyfslausn. Blandið innihald pokans vandlega.

Skoða skal lyfið vandlega til að ganga úr skugga um að engar óuppleystar agnir séu fyrir hendi eftir blöndun.

Kengrexal er gefið miðað við líkamsþyngd og lyfjagjöfin byggist á upphaflegum hleðsluskammti í bláæð og síðan innrennsli í bláæð í kjölfarið. Hleðsluskammtinn og innrennslið ber að gefa úr innrennslislausninni.

Eftir þessa þynningu verður þéttnin 200 míkrógrömm/ml og lausnin ætti að nægja fyrir að minnsta kosti tveggja klukkustunda skammtagjöf eftir þörfum. Sjúklingar sem eru 100 kg og þyngri þurfa að lágmarki tvo poka.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Ítalía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/994/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16 desember 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Diapharm GmbH & CO. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
ÞÝSKALAND

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company
45 Mespil Road,
Dublin 4, D04 W2F1,
ÍRLAND

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
via San Leonardo, 96
43122 Parma,
ÍTALÍA

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Kengrexal 50 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn
cangrelor

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur cangrelor tetranatríum sem samsvarar 50 mg af cangrelor.
Eftir blöndun eru 10 mg af cangrelor í 1 ml.
Eftir þynningu eru 200 míkrógrömm af cangrelor í 1 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól.
Sorbitól.
Natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn.
10 hettuglös.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Blanda skal stofninn rétt fyrir þynningu og notkun. Má ekki geyma í kæli. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður þar til það er notað á ábyrgð notanda.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/994/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kengrexal 50 mg þykknisstofn
cangrelor
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kengrexal 50 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn
cangrelor

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kengrexal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kengrexal
3. Hvernig nota á Kengrexal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kengrexal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kengrexal og við hverju það er notað

Kengrexal er blóðflöguhamlandi lyf sem inniheldur virka innihaldsefnið cangrelor.

Blóðflögur eru örsmáar frumur í blóði sem geta kekkjast saman og hjálpað blóðinu að storkna. Stundum geta blóðkekkir myndast innan skaddaðrar æðar, t.d. slagæðar í hjarta, og það getur verið afar hættulegt því slíkur blóðkökkur getur lokað fyrir blóðflæði (segamyndun/blóðtappi) og valdið hjartaáfalli (hjartadrep).

Kengrexal dregur úr kekkjun blóðflagna og minnkar þannig líkur á að blóðkökkur myndist.

Læknirinn hefur ávísað þér Kengrexal því þú ert með stíflaðar æðar í hjarta (kransæðasjúkdóm) og þarft að gangast undir aðgerð (sem kallast kransæðaaðgerð með þræðingu) til að fjarlægja stífluna. Meðan á aðgerðinni stendur gæti stoðneti verið komið fyrir í æðinni til að hjálpa til við að halda henni opinni. Notkun á Kengrexal dregur úr hættu á að þessi aðgerð valdi því að blóðkökkur myndist og stífli æðarnar aftur.

Kengrexal er eingöngu ætlað til notkunar fyrir fullorðna.

2. Áður en byrjað er að nota Kengrexal

Ekki má nota Kengrexal
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cangrelor eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með sjúkdóm sem veldur blæðingu um þessar mundir, t.d. blæðingu úr maga eða þörmum, eða ert með sjúkdóm sem eykur hættu þína á að fá óstöðvandi blæðingu (skert hæfni til blóðstorknunar eða óafturkræfir storkusjúkdómar).
- ef þú hefur nýlega gengist undir meiri háttar skurðaðgerð eða orðið fyrir einhvers konar alvarlegum líkamsáverka, svo sem beinbroti eða umferðarslysi.
- ef þú ert með mjög háan blóðþrýsting sem er vanmeðhöndlaður.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið heilablóðfall eða snert af heilablóðfalli (sem einnig kallast skammvinnt blóðþurrðarkast) af völdum þess að tímabundið hlé verður á blóðstreymi til heilans.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitaðu ráða hjá lækninum áður en Kengrexal er notað:

- ef þú ert í aukinni hættu á að fá blæðingu eða telur að svo geti verið. Ef þú ert t.d. með sjúkdóm sem hefur áhrif á blóðstorknun eða fyrir hendi er eitthvert annað sjúkdómsástand sem getur aukið hættu á blæðingu eins og t.d. alvarlegur áverki nýverið, allar nýlegar skurðaðgerðir, saga um heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast eða nýleg blæðing í maga eða þörmum.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða þarft að gangast undir skilun.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbragð við Kengrexal eða einhverju af innihaldsefnum þess.
- ef þú átt við öndunarörðugleika að stríða, á borð við astma.
- ef læknir hefur staðfest óþol fyrir einhverjum sykrum.

Börn og unglingar
Ekki er mælt með að nota Kengrexal fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Kengrexal
Þú gætir fengið acetýlsalicýlsýru meðan þú færð meðferð með Kengrexal eða aðra gerð af blóðflöguhamlandi lyfi (t.d. klópídógrel) á undan og eftir að þú færð meðferð með Kengrexal.

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð og gætu aukið hættu á aukaverkunum á borð við blæðingu, þ.m.t. blóðþynningarlyf (segavarnarlyf, t.d. warfarín).

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað. Kengrexal er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Akstur og notkun véla
Verkun Kengrexal fjarar hratt út og er ólíkleg til að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Kengrexal inniheldur natríum og sorbitól
Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.
Áður en lyfið er notað verður að segja lækninum frá arfgengu frúktósaóþoli.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kengrexal

Læknir sem hefur reynslu af umönnun sjúklinga með hjartasjúkdóm mun hafa yfirumsjón með meðferð þinni með Kengrexal. Læknirinn mun ákveða hversu mikið þú færð af Kengrexal og mun jafnframt undirbúa lyfið fyrir notkun.

Kengrexal er ætlað til inndælingar og síðan innrennslis (dreypis) í kjölfarið, hvort tveggja í bláæð. Skammturinn sem gefinn er veltur á þyngd þinni.

Ráðlagður skammtur er:

- 30 míkrógrömm á hvert kíló líkamsþyngdar með inndælingu, og strax í kjölfar þess
- 4 míkrógrömm á hvert kíló líkamsþyngdar á mínútu með innrennsli (dreypi) í að minnsta kosti 2 klukkustundir. Læknirinn mun ákveða hvort þú þarft meðferð í lengri tíma.

Ef notaður er stærri skammtur af Kengrexal en mælt er fyrir um
Heilbrigðisstarfsmaður mun sjá um að gefa þér lyfið. Læknirinn mun ákveða meðferð þína, þ.m.t. hvort hætta þurfi að gefa lyfið og fylgjast með einkennum um aukaverkanir.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef vart verður við aukaverkanir gætu þær krafist læknismeðferðar.

Látið lækninn **tafarlaust** vita ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:
- Blæðing einhvers staðar í líkamanum. Blæðing er algeng aukaverkun af meðferð með Kengrexal (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Blæðing getur verið alvarleg og tilkynnt hefur verið um dauðsföll í því sambandi.
- Ofnæmisviðbragð (útbrot, kláði, þrengsli/þroti í kverkum, þroti í tungu eða vörum, öndunarörðugleikar). Ofnæmisviðbragð er mjög sjaldgæf aukaverkun af meðferð með Kengrexal (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) en getur hugsanlega verið alvarlegt.

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Minni háttar marblettir geta komið fram hvar sem er á líkamanum (þ.m.t. litlir rauðir marblettir á húð eða á stungustaðnum undir húðina sem valda þrota),
- mæði (að vera andstuttur),
- blæðing sem leiðir til minnkaðs blóðrúmmáls eða fækkunar rauðra blóðkorna,
- vökvaútferð úr stungu- eða hollegsstöðum.

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum
- Blæðing sem leiðir til vökvasöfnunar umhverfis hjartað, blóð í brjóstholi eða blæðing úr nefi, meltingarvegi, í kviði eða þvagi eða frá stungu- eða hollegsstöðum,
- aukið magn kreatíníns í blóði (greint með blóðrannsóknum), sem bendir til minnkaðrar nýrnastarfsemi,
- sveiflur á blóðþrýstingi,
- útbrot, kláði, ofsakláði,
- margúll á stungustað.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum
- Blæðing sem leiðir til blóðflagnafæðar eða blóðleysis,
- blæðing í auga, heila (þ.m.t. heilablóðfall), grindarholi og lungum,
- blæðing frá sárum,
- blöðrulíkur þroti í slagæð í hjarta eða hjartavegg, sem kemur aðeins fram í nokkrum lögum æðaveggjarins,
- alvarleg ofnæmisviðbrögð,
- minnkuð blóðstorknun,
- mar,
- þroti í andliti.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum
- Blæðing undir húð eða umhverfis augu,
- sýking á blæðingarstöðum,
- miklar tíðablæðingar,
- blæðing úr getnaðarlim, eyra eða húðæxlum sem voru þegar til staðar.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kengrexal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blönduð lausn: Blanda skal stofninn rétt fyrir þynningu og notkun. Má ekki geyma í kæli.

Þynnt lausn: Frá örverufræðilegu sjónarmiði, að því undanskildu að blöndunar-/þynningaraðferð útiloki hættu á örverumengun, ber að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður þar til það er notað á ábyrgð notanda.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kengrexal inniheldur
Virka innihaldsefnið er cangrelor. Hvert hettuglas inniheldur 50 mg cangrelor. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af þykkni 10 mg af cangrelor og eftir þynningu inniheldur 1 ml af lausn 200 míkrógrömm af cangrelor.
Önnur innihaldsefni eru mannitól, sorbitól og natríumhýdroxíð til sýrustillingar.

Lýsing á útliti Kengrexal og pakkningastærðir
Stofn fyrir stungulyfs-/ innrennslisþykkni, lausn, í hettuglasi úr gleri.
Kengrexal er hvítur til beinhvítur, frostþurrkaður stofn.
Kengrexal fæst í pakkningum sem innihalda 10 hettuglös.

Markaðsleyfishafi
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Ítalía

Framleiðandi
Diapharm GmbH & CO. KG
Am Mittelhafen 56
48155 Münster
Þýskaland

Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company
45 Mespil Road,
Dublin 4, D04 W2F1,
Írland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
via San Leonardo, 96
43122 Parma,
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Ferrer Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika
Chiesi CZ s.r.o.
Tel: +420 261221745

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Deutschland
Ferrer Deutschland GmbH
Tel: +49 (0) 2407 502311-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España
Ferrer Farma, S.A.
Tel: +34 93 600 3700

France
Bioprojet Pharma
+33 (0)1 47 03 66 33

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg
Ferrer Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: +36-1-429 1060

Malta
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Nederland
Ferrer Benelux B.V.
Tél/Tel: +31 (0)88 – 2045 888

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska
Ferrer Internacional, S.A.
Tel.: +48 518 630 955

Portugal
Ferrer Portugal, S.A
Tel: +351 214449600

România
Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija
Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

Κύπρος
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tlf: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Læknir sem hefur reynslu annaðhvort af bráðameðferð fyrir kransæðasjúklinga eða inngripsaðgerðum á kransæðum á að sjá um að gefa Kengrexal og lyfið er ætlað til sérhæfðrar notkunar á bráðadeild eða sjúkrahúsi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Kengrexal fyrir sjúklinga sem gangast undir kransæðaaðgerð með þræðingu er 30 míkrógrömm/kg sem hleðsluskammtur í bláæð og síðan 4 míkrógrömm/kg/mín með innrennsli í bláæð strax í kjölfarið. Gefa skal hleðsluskammtinn og hefja innrennslið áður en aðgerðin hefst og halda því áfram í að minnsta kosti tvær klukkustundir eða allan aðgerðartímann, hvort sem varir lengur. Samkvæmt mati læknis má halda innrennslinu áfram samfellt í fjórar klukkustundir alls, sjá kafla 5.1.

Skipta ber yfir í P2Y12-meðferð með inntöku um munn hjá sjúklingum sem þurfa langvinna meðferð. Til að skipta ber að gefa hleðsluskammt af P2Y12-meðferð til inntöku (klópídógrel, tíkagrelor eða prasugrel) strax eftir að cangrelor-innrennsli er hætt. Einnig má gefa hleðsluskammt af tíkagrelori eða prasugreli, en ekki klópídógreli, allt að 30 mínútum áður en innrennslinu lýkur, sjá kafla 4.5.

Leiðbeiningar um undirbúning lyfsins

Beita skal smitsæfðum aðferðum við undirbúning Kengrexal.

Blanda skal stofninn í hettuglasinu rétt fyrir þynningu og notkun. Blandið þau 50 mg sem eru í hverju hettuglasi með því að bæta út í þau 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf. Snúið glasinu varlega þar til allur stofninn er orðinn uppleystur. Forðist of kröftuga blöndun. Leyfið allri froðu að sjatna. Tryggið að innihald hettuglassins sé fyllilega uppleyst og að hinn blandaði stofn myndi tæra og litlausa til fölgula lausn.

Ekki má nota lyfið án þess að þynna það. Áður en lyfið er gefið verður að draga 5 ml af blandaðri lausn úr hverju hettuglasi og þynna hana enn frekar með 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfslausn eða (5%) glúkósa stungulyfslausn. Blandið innihald pokans vandlega.

Skoða skal lyfið vandlega til að ganga úr skugga um að engar óuppleystar agnir séu fyrir hendi eftir blöndun.

Kengrexal er gefið miðað við líkamsþyngd og lyfjagjöfin byggist á upphaflegum hleðsluskammti í bláæð og síðan innrennsli í bláæð í kjölfarið. Hleðsluskammtinn og innrennslið ber að gefa úr innrennslislausninni.

Eftir þessa þynningu verður þéttnin 200 míkrógrömm/ml og lausnin ætti að nægja fyrir að minnsta kosti tveggja klukkustunda skammtagjöf eftir þörfum. Sjúklingar sem eru 100 kg og þyngri þurfa að lágmarki tvo poka.